

中药干预慢传输型便秘肠道水通道蛋白表达及其作用机制的研究进展

张丽娅¹, 李 刚², 王永兵^{2*}

(1. 上海中医药大学研究生院, 上海 201203; 2. 上海健康医学院附属浦东新区人民医院, 上海 201200)

摘要:便秘是临床常见的高复发性疾病, 其发病率存在明显地域差异, 与性别、年龄、饮食习惯、文化程度等多种因素相关, 发病机制尚不明确, 主要表现为因肠道动力不足引起粪质干硬、排便困难, 口服西药有诸多不良反应。分布在结肠内的水通道蛋白与肠道内水液的转输密切相关, 药物作用于体内某些细胞因子或信号通路可影响肠道内其表达, 进而影响肠道粪便含水量。在研究中药干预便秘时发现, 肠道内水通道蛋白表达发生变化, 表明它可能是中药治疗便秘的重要靶点。本文对水通道蛋白功能、便秘肠道内其变化、中药干预对便秘肠道内其表达的影响进行概述, 可为研究中药干预便秘机制及开发相关新靶点药物提供参考。

关键词: 中药; 慢传输型便秘; 水通道蛋白; MAPKs 信号通路; cAMP/PKA 信号通路; 前列腺素 E₂

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)01-0163-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.032

参照罗马Ⅲ的定义标准, 功能性便秘是非器质性原因引起、排除肠易激综合征的慢性便秘, 在临床最常见, 按结肠动力学特点分为慢传输型便秘、功能性出口梗阻型便秘和混合型便秘, 西方人群患病率在 2%~28%^[1-2], 我国普通人群患病率为 8.2%。其病因复杂, 主要有 (1) 不良的饮食、生活习惯; (2) 忽视便意或滥用泻剂造成直肠反射敏感性降低; (3) 精神因素引起的肠壁交感神经兴奋抑制肠道蠕动。由于肠蠕动频率下降, 粪便在肠道内存储时间长, 水分被过多吸收, 粪质表面凹凸干硬, 甚至呈硬球状, 往往需努挣而下, 极大延长如厕时间。长期如此易患肛周直肠疾病, 还会诱发心、脑血管疾病发作, 增加猝死风险, 而随着病程的迁延, 便秘伴有焦虑、抑郁症的概率增大, 给病患带来身体和精神的双重折磨。

上世纪 90 年代, Agree 偶然在红细胞膜上分离出一种相对分子质量为 28 kDa 的疏水性跨膜蛋白^[3], 具有明确的水转运功能, 坐实细胞膜上存在转运水的“水通道蛋白”理论猜想, 基因组命名委员会于 1997 年正式命名为“AQP1”。随后, 在人类、动植物及微生物体内相继发现了一系列类似的专一介导水转运的蛋白质, 统称为水通道蛋白 (AQPs)。随着对 AQPs 结构与功能的深入研究, 发现其分布广泛, 蛋白表达量改变参与多个系统疾病的发生发展, 而结肠中的 AQPs 表达变化与便秘密切相关, 有望成为治疗便秘的新靶点。而随着中医药在临床探索的不断深入, 传统中药治疗便秘的独特优势日益受到重视。本文综述近年来有关 AQPs 在慢传输型便秘 (STC) 肠道中的表达改变, 中药干预引起肠道 AQPs 变化, 以及体内调控 AQPs

的信号通路, 希望为中药治疗 STC 作用机制的研究和靶向药物的研发提供新的思路。

1 AQPs 基本情况

1.1 基本结构 人体内已鉴定出 13 个 AQPs 亚型, 属主要内源性蛋白 (MIP) 家族, 由 250~295 个氨基酸组成^[4]。所有亚型可能由同一基因组进化而来, 结构相似, 典型的 AQPs 有四级结构组成, 一级结构的冬氨酸-脯氨酸-丙氨酸 (NPA) 高度保守位点构成通透水分子的基础结构, 二级结构形成跨膜区域, 在此基础上整合构成三级立体“沙漏”结构是 AQPs 的跨膜通道, 最后由功能独立的亚基包绕成四聚体的形式存在^[5]。AQPs 对水分的快速转运功能取決自身通道核心部分的选择性过滤器^[6]。

1.2 定位与功能 随着对 AQPs 研究的深入, 人们发现该蛋白各亚型的功能发挥与其所定位的组织细胞相关, 定位于血管内皮细胞及淋巴管内皮细胞上的 AQP1, 参与血管和淋巴管的生成, 还与肿瘤关系最为密切^[7-8]; 位于肾脏集合管主细胞管腔侧 (顶端) 的细胞膜上和细胞质内的 AQP2, 参与调节尿液浓缩^[9]; AQP3 定位于皮肤的角质形成细胞和树突状细胞表面, 与皮肤保湿、固有免疫和获得性免疫有关^[10], 而当 AQP3 定位于肾小管上皮细胞, 其表达异常变与多囊肾的发病相关^[11]; AQP4 在脑中分布极广泛, 涉及脑缺血、脑水肿等病理生理过程^[12]; 卵巢上皮源性肿瘤病变与该处 AQP5 异常改变有关^[13]; 目前仅在肾脏中检测到 AQP6 的表达^[14]。主要表达在脂肪组织中的 AQP7, 同时介导体内水和甘油的转运^[15], 上调肝脏中 AQP7 表达降低肝脏甘油三酯积蓄, 缓解脂肪肝^[16]; 调控

收稿日期: 2019-12-16

基金项目: 浦东新区科技发展基金项目 (PKJ2018-Y10); 浦东新区重点学科建设资助 (PWZ XK2017-11)

作者简介: 张丽娅 (1984—), 女, 硕士, 主治医师, 从事中医肛肠外科研究。Tel: 18101829187, E-mail: 195857749@qq.com

* 通信作者: 王永兵 (1967—), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 从事中西医结合肛肠外科研究。Tel: 13917082520, E-mail: 2489414597@qq.com

AQP8 在人胎膜的表达介导羊水的跨膜转运，从而调节羊水量^[17]。可以看出，AQPs 多分布在与体液吸收、分泌相关的上皮细胞和内皮细胞上，研究水通道蛋白的作用机制，具有重要的生理病理以及药物学意义^[18]。既往认为肠道体液平衡依赖简单扩散，目前已证实人在人和啮齿类动物的消化道有 9 种 AQPs 亚型表达，说明 AQPs 介导的跨膜水转运在消化系统的液体平衡中占据重要位置^[19-20]。

2 结肠 AQPs 在 STC 中的表达改变

STC 是最为常见的功能性便秘类型，表现为无便意、粪便干结引起的排便困难。机制尚不清楚，主要与肠神经系统、Cajal 间质细胞、肠道平滑肌、脑肠神经递质等的异常相关^[21-22]。STC 的关键问题是肠道动力和水分代谢的异常导致粪便传输缓慢和粪含水量减少。定位于结肠的 AQPs (AQP1、3、4、7、8、11) 异常表达，与肠道水液过多吸收、肠液分泌减少的发生密切相关^[19]。功能抑制剂 HgCl₂ 仅减弱 AQP3 的功能而不影响结肠的分布和表达，但水液由肠腔侧向血管侧的转移减少，展示了 AQPs 肠道水转运的能力^[23]；检测 STC 患者切除的结肠，右半结肠 AQP3 增加，左半结肠 AQP9 降低，表明升结肠 AQP3 以水分吸收为主，降结肠 AQP9 分泌肠液为主^[24]；吗啡会引起严重便秘，患者结肠 AQP3 表达显著增加，水液从肠腔进入血管侧，引起大便干结^[25]。具体见表 1^[19,26]。

表 1 AQPs 在结肠的分布

AQP	组织分布
AQP1	结肠隐窝上皮
AQP3	结肠黏膜基底层的上皮细胞质和顶部 隐窝细胞的基底外侧膜和腔表面的上皮细胞,近端结肠
AQP4	腺体上皮细胞中表达量较高
AQP7	浅表上皮细胞
AQP8	吸收性上皮细胞的下表面部位
AQP11	肠细胞

复制便秘动物模型同样检测到 AQPs 的变化，地芬诺酯灌胃 SD 大鼠，近端结肠 AQP1、3、4 增高^[27]；而该药干预昆明小鼠，升结肠 AQP4 上升、降结肠 AQP9 下降^[28-29]；盐酸洛哌丁胺造模，SD 大鼠全肠 AQP3 增高^[30]。可能与造模方法以及亚型表达在种间存在差异有关。

3 中医对 STC “水代谢失衡”的认识（便秘）

便秘最早见于《黄帝内经》，名为“大便难”“后不利”^[31]，《素问·举痛论篇》曰：“热气留于小肠，肠中痛，瘴热焦渴，则坚干不得出，故痛而闭不通矣。”病位在大肠，病机是邪滞大肠，腑气闭塞不通或肠失濡润，致大肠传导功能失常，与脾胃肝肾等脏腑功能失调相关。

中医以“症”关联整体，重视症证结合。中医认为便秘日久必有津虚血少，肠燥失润表现，《丹溪心法·燥门》“今停蓄蕴结……则胃有燥粪，三焦伏热，则津液中干。”《诸病源候论》“大便不通者……热气偏入肠胃，津液竭燥……壅塞不通也”。另外，从关联的脏腑分析，脾主运化生后天阴液，脾升胃降，则肠道津液得充；肺主宣发肃降，与大肠相表里，若肺气不降，则津液不能下达，唐容川

《血证论》“肺津不润则便结，肺气不降则便结，”详细概括了肺对大肠的影响；肝藏血、主疏泄，肝脏功能正常则气机升降有序、血液濡润肠道；肾藏精、主水液代谢，开窍于二阴，乃先天之本，肾阴不足，则肠失濡润。脾胃肝肾虚损影响体内津血生成和输布，故肠津不足、大便秘结难下，因此，便秘患者往往伴有口干、津亏之相，而虚损年老体弱者往往易患便秘。

便秘治疗首辨虚实，在此之上灵活运用滋阴、养血、润燥之法化解“肠道津液不足”。《丹溪心法》曰“燥结血少，不能润泽，理宜养阴”，习作武教授在名家经验方基础上化裁增液麻子五仁汤，以滋阴增液、润肠通便之法治疗阴虚津亏肠燥便秘^[32]。而通过调理脏腑虚损，也可以有效改善便秘，吴华堂教授善用麦冬麻仁汤治疗胃阴不足引起的肠燥便秘，效果满意^[33]。

4 中医药对肠道 AQPs 的作用

长期使用泻剂和促动力药效果不佳，易形成依赖性，还会造成胃肠道紊乱和神经系统的不良反应，中医认为“泻下之品”多寒凉，久用损伤人体正气，进一步减弱大肠传导之力。中药副作用小，疗效确切，运用现代生物技术加快其有效成分分析可为临床治疗提供更多的参考。

4.1 单味中药 大黄主要泻下活性成分为番泻苷 A、大黄酸苷、蒽醌苷，在肠道代谢为游离蒽醌类发挥作用^[34]。大黄总蒽醌（每天 4 500、2 500 mg/kg）下调 SD 便秘大鼠近端结肠 AQP4 的表达量，表现为剂量一效应关系，肠道水分增加，粪便含水量提高，体外实验证实游离蒽醌大黄酸、大黄素（40、20 mg/L）作用于人源性结肠癌细胞 LoVo 后，AQP4 表达与体内一致，亦表现量效关系^[35]。吴晓青等^[36]将生、熟大黄按高、中、低剂量（5.00、2.50、1.00 g/kg）成组进行对比研究，生、熟大黄可抑制便秘 KM 小鼠结肠 AQP2、3、4 高表达，引起“泻下”表现，其生、熟等剂量组之间的干预效应存在明显差异（P<0.05），亦反映了古人对大黄“生泻缓熟”评价。

近年临床大剂量应用生白术治疗便秘，白术主要成分白术内酯 I（生理盐水配成 10 mg/kg 的混悬液灌胃）可下调 STC 小鼠结肠 AQP3、4 表达，减少肠道水吸收，改善干硬粪质^[37]。陈思敏等^[38]煎煮白芍制成 0.157 5、0.315 0、0.472 5 g/mL（含生药 3.15、6.3、9.45 g/kg）的低、中、高 3 种浓度，按等效剂量换算灌胃 STC 大鼠 2 周，结肠 AQP3 表达增加，AQP4 表达下降，水分重吸收减少，中、高剂量效应存在统计学意义。

有研究将当归煎煮、过滤、浓缩（每 1 mL 水煎液相当于原生药 1.7 g）后按 16.67、8.33、4.17 g/kg 剂量（相当于临床 60 kg 体质量成人日用量的 20、10、5 倍）分别灌胃 STC 小鼠（研究 AQP8 表达实验中的煎液干预剂量分别是 16.7、8.8、4.2 g/kg），当归煎液显著降低结肠 AQP4、8 蛋白，使水分留存肠腔内，高、中剂量效应明显^[39-40]。

甘江华等^[41]发现霍山石斛下调便秘大鼠近端结肠 AQP3 表达量产生泻下作用，干预剂量（0.7、1.4、2.8 g/kg）增

加下调作用越明显；刘旭等^[42]将决明子研磨后冲泡制成混悬液，以 3.0 g/kg 等灌胃 STC 小鼠后，有效下调肠道 AQP3 表达，从而增加肠道水分，缓解便秘。《神农本草经》中提到芍药“攻下”作用，现代药理研究发现白芍有效成分白芍总苷能促进肠道蠕动^[43]。有文献报道白芍煎液灌胃 STC 小鼠，结肠黏膜顶部吸收细胞的 AQP4 表达量下降，肠道水分重吸收减少^[44]。

4.2 中药复方 唐学贵教授在枳术丸基础上加味，自创便秘通合剂用于临床慢性便秘治疗，STC 大鼠按 16 g/kg 药量干预 1 周后，结肠 AQP1、4、8 表达下调，水分重吸收减少，AQP9 表达上调后肠液分泌增加^[45-46]。源于名医朱秉宜的通便汤，依据“津液论治”的立意，该组方制剂为每 mL 含 2.33 g 生药的成品，予以等效剂量 18.65 g/(kg·d) 的浓度干预 STC 大鼠 4 周，检测到结肠 AQP3、4 表达受到抑制，通便颗粒在该方基础上经特殊工艺加工后，经换算按照 3.28 g/(kg·d) 灌胃复方苯乙哌啶造模的 STC 大鼠，干预 1 月后，免疫染色结果显示，肠道 AQP3 表达显著下调，大鼠粪含水量增加^[47-48]。分别将芪榔合剂加工制成每 1 mL 含生药 2.9 g 成品，予以大剂量 0.05 mL/g、小剂量 0.025 mL/g（相应量中药分别含生药 2.9 g/mL 和 1.45 g/mL，相当于成人体质 30 倍和 15 倍）灌胃 1 周，其“滋阴润燥，润肠通便”之效与下调结肠内 AQP4、AQP8 表达相符^[49]。清代著名医家吴鞠通创增液汤，加味增液汤在此基础上加味化裁，换算等效剂量按照高、中、低剂量（每天 33.2、16.6、8.30 g/kg）灌胃大鼠 1 个月后，结肠 AQP3、4 蛋白表达下调，组间量效关系不显著，其治疗津亏肠燥便秘之法“增水行舟”之功得以表现^[50-51]。陈萌等^[52]按 0.1 mL/10 g 的给药体积（换算的每天等效高剂量 96 g/kg、中剂量 48 g/kg、低剂量 24 g/kg）灌胃 STC 大鼠化癥通便汤，大鼠结肠 AQP1、3 表达减少，肠道内粪便含水量增加。医家张元素改良《金匱》枳术汤中君药白术、枳实的比例并制成丸剂，现代研究根据临床用药经验折算等效药量（含生药量，2 倍于临床用量 18.0 g/kg，临床等效量 9 g/kg）干预便秘小鼠，有效降低 AQP4、8 mRNA 的表达，产生通便作用^[53]。养阴润肠方熬煮浓缩成 3 g/mL 的水煎液，借鉴临床用药量换算成等效剂量（20.5 g/kg）连续干预 15 d，便秘小鼠结肠 AQP3 蛋白及 mRNA 表达降低使肠道内水分吸收减少，AQP9 蛋白及 mRNA 表达增加促进杯状细胞肠液分泌增加，促进排便^[54]。另外，肖慧荣教授化裁麻元通便止痛汤，方中火麻仁、郁李仁润肠通便，大黄、白芍泻下行气，六味安消胶囊主要由大黄、木香、诃子等泻下、理气之品组成，两方各自在干预 STC 大鼠的实验中存在肠道多个 AQPs（AQP1、AQP3、AQP4 及 AQP8）蛋白表达降低，粪便含水量增加^[55-56]。

相对于单味药，复方在通便的基础上重视整体调理。随访增液润肠通腑汤和乳果糖干预肠燥津亏便秘患者，两者在改善大便干结、排便费力等主证方面的差异不大，但前者同时改善心烦失眠、潮热盗汗等阴亏症候，远期疗效

评定优于乳果糖，且未有不良反应报告^[57]。

5 中药调控 AQPs 改变的信号通路

5.1 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路 MAPK 是介导信号有细胞外到细胞核内的重要途径，配体与细胞表面受体——酪氨酸激酶结合，按级顺序启动下游蛋白 Ras、Raf 活化，经 3 次级联磷酸化激活 MAPK 转入细胞核内，调控基因层面的表达。通便汤通过抑制 MAPKs 信号通路来下调大鼠结肠 AQP3、4 的表达^[58]。

5.2 环磷腺苷（cAMP）-蛋白激酶 A（PKA）信号通路 血管活性肠肽（VIP）是一种广泛分布在神经系统和胃肠道的抑制性神经递质，影响肠道动力和肠道分泌。VIP 与特异性受体结合后，通过依赖性蛋白激酶连锁反应激活 cAMP-PKA 信号途径，再诱导下游目标蛋白磷酸化发挥效应，AQPs 结构上含有 PKA 磷酸化的同源结构域。硝酸通结方机制研究中，采用分离的大鼠结肠上皮细胞进行体外实验检测，经 VIP 预先刺激的培养液中先后分别添加 cAMP-PKA 通路抑制剂（H-89）、激动剂（8Br-cAMP），结果显示 AQP3 表达水平与 cAMP-PKA 通路的状态密切相关，抑制剂作用下的 cAMP-PKA 通路，除 cAMP、PKA 减少外，AQP3 蛋白及 mRNA 表达显著减少，而随后添加激动剂作用后，cAMP、PKA 表达量逐渐恢复，AQP3 蛋白及 mRNA 表达亦显著增加，且呈现明显的时间依赖性^[59]。

5.3 前列腺素 E₂（PGE₂）细胞因子 PGE₂ 具有调节细胞生长的功用，非甾体抗炎药（NSAIDs）抑制环氧化酶，减少 PGE₂ 合成。Kon 等^[60]发现，大黄中的番泻苷 A 经肠道代谢的生成物刺激巨噬细胞分泌 PGE₂，再经旁分泌降低大鼠结肠 AQP3 表达；占煜等^[61]给与便秘大鼠番泻苷 A（50 mg/kg）灌胃 5 h 后，经肠道代谢后生成大黄酸蒽酮（RA）下调 AQP3 表达，抑制水分吸收，而添加 NSAIDs，作用消失，表明 PGE₂ 参与调控 AQPs 的表达。

5.4 蛋白激酶 C（PKC）信号 在激素和神经递质的作用下，细胞膜受体与相应配体结合后激活磷酸脂酶 C-β（PLC-β），该分子催化 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇（PIP2）生成 1, 4, 5-三磷酸肌醇（IP3）和二酰甘油（DG），IP3 释放胞内 Ca²⁺与 DG 协同激活蛋白激酶 C（PKC），PKC 进入质膜内调节细胞。便秘小鼠结肠 PLC、IP3、AQP4 表达增高，经不同剂量当归煎液干预后，三者均下降，且存在量效关系，推测当归代谢物经 PLC-IP3/DG-PKC 通路降低 AQP4 表达^[40]。

6 问题与展望

肠道 AQPs 表达与分布的深入研究，对慢传输型便秘发病机制及治疗靶点的认识有了长足的进步。但个别研究提出相反的报道，例如，马黎倩报道^[62]增液汤干预 AQP3 表达上调；通便颗粒调控 STC 大鼠 AQP8 表达有减少和增加的完全相反报道^[47-48]，白术内酯 I 下调 STC 小鼠 AQP^[37]，而白术煎液上调 STC 大鼠该蛋白 AQP3^[38]，猜测可能存在实验造模动物种族、品系之间的差异性，各亚型自身结构及其在肠道不同部位分泌细胞中分布比重；此外，

肠内渗透压、pH、离子通道、体内其他因子和信号通路作用、AQP_s 触发下层调控、基因层的调控有待进一步的发现和深入。另外，细胞膜的脂筏，其微区结构定位膜蛋白，有信号转导、维稳胞内 Ca²⁺ 等功能，有报道称脂筏的脂质环境为 AQP_s 定位和发挥调控作用提供平台，Zheng 等^[63] 观测到 ICR 小鼠表皮角质细胞的脂筏有共定位的 AQP3，而冯丽鹏等^[64] 在 Wistar 大鼠中未观测这一现象，推测可能与 AQP_s 亚型以及模型动物的品种相关。

近年来，中药治疗 STC 的优势以及中医辨证整体思维越来越受到重视，符合现代生物医学模式。有些研究从便秘肠道关联脏腑着手，通便颗粒逆转 STC 大鼠肺 AQP1 和肠 AQP3 表达升高^[65]，彭圆等^[66] 发现津亏便秘小鼠皮肤 AQP3、肺 AQP1 表达增加，佐证藏象的“肺肠相表里”“肺合大肠，大肠者，皮其应”。梁星琛等^[67] 观测到便秘大鼠肾脏 AQP2、3 和结肠的 AQP3 上调，肾脏加速对水的吸收进而引发肠道水代谢紊乱引起便秘，反映中医“肾主水司二便”的思维。随着质谱分析、基因测序等技术从更精细的角度发掘中药的药效成分，相信基于“水通道学说”的中医药的便秘治疗会有新的突破，从而为相关临床治疗提供新的借鉴。

参考文献：

[1] Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004, 18(4): 613-631.

[2] Harris L A. Prevalence and ramifications of chronic constipation [J]. *Manag Care Interface*, 2005, 18(8): 23-30.

[3] King L S, Agre P. Pathophysiology of the aquaporin water channels[J]. *Annu Rev Physiol*, 1996, 58: 619-648.

[4] Castle N A. Aquaporins as targets for drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(7): 485-493.

[5] Jiang J S, Daniels B V, Fu D. Crystal structure of AqpZ tetramer reveals two distinct Arg-189 conformations associated with water permeation through the narrowest constriction of the water-conducting channel[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(1): 454-460.

[6] Beitz E, Wu B H, Holm L M, *et al.* Point mutations in the aromatic/arginine region in aquaporin 1 allow passage of urea, glycerol, ammonia, and protons[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(2): 269-274.

[7] Gravelle S, Joly L, Detcherry F, *et al.* Optimal permeability of aquaporins: a question of shape? [J]. *Med Sci (Paris)*, 2015, 31(2): 174-179.

[8] 易凤仙, 白 静, 叶 红, 等. 水通道蛋白 1 与妇科肿瘤 [J]. 中国中医药科技, 2014(z1): 323.

[9] 罗朋立, 格日力. 肾脏水通道蛋白 2 基因和蛋白表达的调节及影响因素[J]. 国际泌尿系统杂志, 2008, 28(4): 563-567.

[10] Ikarashi N, Kon R, Kaneko M H, *et al.* Relationship between aging-related skin dryness and aquaporins[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1559.

[11] 占 煜, 陈泰宇, 唐诗宇, 等. 从水通道蛋白 3 介导的结肠

水液代谢思考治疗慢性便秘的药物研究[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(6): 542-545.

[12] 杨文茜, 潘冰冰, 王云姣, 等. 水通道蛋白 4 的研究进展 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(20): 238-241.

[13] 李留霞, 王 芳. AQP4, 5 在卵巢上皮性肿瘤的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(10): 759-762.

[14] Michalek K. Aquaglyceroporins in the kidney: present state of knowledge and prospects[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2016, 67(2): 185-193.

[15] 孙夕林, 赵周社, 李宏利, 等. 水甘油通道蛋白结构和功能与疾病研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(36): 7197-7200; 7133.

[16] 杨香香, 朱晓宁, 彭孟云, 等. 祛痰活血颗粒对 NAFLD 模型大鼠脂肪组织 AQP-7, p38MAPK 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 145-151.

[17] 李 莉, 漆洪波. 水通道蛋白 8 在人羊膜上皮细胞 WISH 株的表达和定位 [J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(6): 565-567; 574.

[18] Ikarashi N, Kon R, Sugiyama K, *et al.* Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1172.

[19] Laforenza U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. *Mol Aspects Med*, 2012, 33(5-6): 642-650.

[20] Ishibashi K, Morinaga T, Kuwahara M, *et al.* Cloning and identification of a new member of water channel (AQP10) as an aquaglyceroporin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1576(3): 335-340.

[21] Rao S S C. Constipation: evaluation and treatment [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003, 32(2): 659-683.

[22] Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1360-1368.

[23] Ikarashi N, Kon R, Iizasa T, *et al.* Inhibition of aquaporin-3 water channel in the colon induces diarrhea [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6): 957-962.

[24] 袁维堂, 杨会锋, 张志永, 等. 功能性便秘患者结肠黏膜水通道蛋白 3 和水通道蛋白 9 的表达及意义[J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(1): 57-60.

[25] Kon R, Ikarashi N, Hayakawa A, *et al.* Morphine-induced constipation develops with increased aquaporin-3 expression in the colon via increased serotonin secretion [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 145(2): 337-347.

[26] Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, *et al.* Aquaporins in the digestive system [J]. *Med Electron Microsc*, 2004, 37(2): 71-80.

[27] 赵 兵, 孔鹏飞, 吴至久, 等. AQP1 在慢传输型便秘发病过程中的作用机制探讨[J]. 川北医学院学报, 2014, 29(6): 527-530.

[28] 王晓玲, 李亚妮, 江 梅, 等. AQP4、AQP9 在便秘小鼠结肠黏膜中的表达 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(4): 421-423.

[29] 缪向来, 王 剑, 黄林飞, 等. 水通道蛋白在便秘小鼠结肠黏膜中的表达 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2017, 22(5):

661-664.

[30] 牛亨惠, 吴国泰, 陈振鹤, 等. 水通道蛋白 3 在慢传输型便秘模型大鼠结肠黏膜中的表达[J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(2): 7-10.

[31] 郭霁春. 黄帝内经素问校注(刺症篇第三十六)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[32] 高宗跃, 周晓丽. 席作武教授治疗阴虚津亏肠燥型便秘经验介绍[J]. 新中医, 2013, 45(5): 196-197.

[33] 李 璇, 吴华堂. 吴华堂治疗肠燥津亏型老年功能性便秘经验[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(6): 31-32.

[34] 曹玉洁. 大黄—甘草药对组方配伍效应与物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[35] 张文生, 李 锋, 鲍军强, 等. 大黄蒽醌衍生物对大鼠结肠及 LoVo 细胞水通道蛋白 4 表达的调节效应[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(9): 818-823.

[36] 吴晓青, 胡昌江, 赵 玲, 等. 生、熟大黄在大承气汤中对热结便秘小鼠泻下作用的比较研究[J]. 中成药, 2014, 36(11): 2394-2396.

[37] 姜亚欣. 白术内酯 I 对慢传输型便秘大鼠结肠水通道蛋白 3、4 表达的调节作用和机制[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.

[38] 陈思敏, 关丽娜, 庞 峻, 等. 生白术对慢传输型便秘模型大鼠结肠水通道蛋白表达影响的研究[J]. 新中医, 2019, 51(6): 12-16.

[39] 杜丽东, 雒 军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白 8 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7): 44-48.

[40] 杜丽东, 雒 军, 吴国泰, 等. 当归对血虚便秘模型小鼠结肠水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 103-107.

[41] 甘江华, 黄珂璠, 彭代银, 等. 3 种石斛对脾阴虚型大鼠便秘的治疗作用及其机制初步研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2600-2606.

[42] 刘 旭, 杜爱林, 姜洪波, 等. 决明子对便秘小鼠结肠肌电和水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2145-2147.

[43] 杨小军, 李建军, 轩原清史, 等. 白芍总甙对豚鼠结肠平滑肌作用机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(3): 151-153.

[44] 方圆之, 高 杰. 白芍的通便作用及其对便秘小鼠结肠 AQP4、VIP 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(1): 62-65.

[45] 唐学贵, 刘 芳, 伍 静. 便塞通合剂调节慢性便秘大鼠模型远端结肠 AQP4 表达的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2072-2074.

[46] 赵 兵. 便塞通合剂对便秘大鼠结肠 AQPs 和肠神经递质表达的影响[D]. 南充: 川北医学院, 2013.

[47] 钱海华, 徐天舒, 曾 莉, 等. 通便颗粒调节慢传输型便秘大鼠结肠水通道蛋白 3, 水通道蛋白 8 表达的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(24): 180-184.

[48] 张荣枝. 通便颗粒治疗慢传输型便秘的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

[49] 王 健, 汤 健, 胡 晔, 等. 芪榔合剂对功能性便秘小鼠结肠 AQP4 和 AQP8 含量的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3193-3195; 3222.

[50] 吴 叶. 探讨加味增液汤对津亏型 STC 大鼠通便机制研究[D]. 南充: 川北医学院, 2017.

[51] 朱建东. 加味增液汤对慢传输型便秘大鼠 AQP4 与 VIP 的影响研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.

[52] 陈 萌, 于永铎. 化瘀通便汤对慢传输型便秘大鼠结肠水通道蛋白 1 和水通道蛋白 3 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11): 26-28.

[53] 樊俊阳. 枳术丸对 STC 模型小鼠结肠组织 AchE、5-HT7R 及水通道蛋白表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.

[54] 蒋 峰, 周锦勇, 刘明浩, 等. 养阴润肠方对便秘小鼠结肠水通道蛋白 3/9 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 114-120.

[55] 刘 洋, 倪 健, 朱晓文, 等. 六味安消胶囊对慢传输型便秘大鼠肠道推进功能影响的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(21): 2268-2272.

[56] 谢昌营, 吴成成, 肖慧荣. 麻仁通便止痛汤对慢传输型便秘大鼠肠道推进功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 154-158.

[57] 刘斌斌. 增液润肠通腑汤治疗功能性便秘(肠燥津亏证)的临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.

[58] 杨 筱. 基于 MAPK 信号通路探讨通便汤治疗慢传输型便秘的作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.

[59] 王郁金. 基于 VIP-cAMP-PKA-AQP3 通路的硝菴通结方治疗功能性便秘的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

[60] Kon R, Ikarashi N, Nagoya C, et al. Rheinanthrone, a metabolite of sennoside A, triggers macrophage activation to decrease aquaporin-3 expression in the colon, causing the laxative effect of rhubarb extract[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(1): 190-200.

[61] 占 煜. 慢性便秘患者血 VIP 检测及大黄对便秘大鼠结肠 AQP3 的作用机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.

[62] 马黎倩, 李成荫, 汪 悦. 增液汤对慢传输型便秘模型小鼠结肠 VIP 及 AQP3 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 532-534; 578.

[63] Zheng X J, Bollinger B W. Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is down-regulated upon keratinocyte differentiation [J]. J Invest Dermatol, 2003, 121(6): 1487-1495.

[64] 冯丽鹏. 养血润肠方干预血虚功能性便秘大鼠 AQP-3mRNA 及 AQP-3 在 Lipid Raft 上表达的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.

[65] 郭海霞. 通便汤治疗 STC 从肺论治的相关机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[66] 彭 圆, 田黎明, 张 肿, 等. 便秘对小鼠皮肤、肺组织水通道蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 293-295.

[67] 梁星琛, 周永学, 张小波. 基于“肾主水司二便”探讨硝菴通结方对功能性便秘大鼠水通道蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 57-60.